

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1903

THÈSE

N° 949

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le 24 juillet 1903, à 1 heure*

PAR

**Paul HERVOIT**

Ancien interne provisoire des Hôpitaux de Paris.

NÉ LE 11 AOÛT 1873, A SURGÈRES (CHARENTE-INFÉRIEURE)

**ÉTATS FÉBRILES CONSÉCUTIFS**

AUX

**Injectons de sels mercuriels**

PRÉSIDENT : M. ERN. GAUCHER, *professeur.*

SUFFRAGANTS : { MM. LANDOUZY, *professeur.*  
WIDAL, } *agregés.*  
TEISSIER, }

**IMPRIMERIE A. MELLOTTÉE**

CHATEAUXROUX, 2, RUE GUTENBERG

PARIS, 148, RUE LEGENDRE

1903







*A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE*

*A MA MÈRE*

*MEIS ET AMICIS*

*A MON PRÉSIDENT DE THÈSE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR E. GAUCHER*

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,  
à la Faculté de médecine de Paris,  
Médecin de l'hôpital Saint-Louis,  
Chevalier de la Légion d'honneur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1903

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le 24 juillet 1903, à 1 heure*

PAR

**Paul HERVOIT**

Ancien interne provisoire des Hôpitaux de Paris.

LE 11 AOÛT 1873, A SURGÈRES (CHARENTE-INFÉRIEURE)

---

ÉTATS FÉBRILES CONSÉCUTIFS

AUX

**Injectons de sels mercuriels**

---

PRÉSIDENT : M. ERN. GAUCHER, *professeur.*

SUFFRAGANTS : { MM. LANDOUZY, *professeur.*  
                          { WIDAL, } *agrégés.*  
                          { TEISSIER, }

---

IMPRIMERIE A. MELLOTTÉE

CHATEAURON, 2, RUE GUTENBERG

PARIS, 148, RUE LEGENDRE

---

1903

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

|                                                                    |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Doyen.....</b>                                                  | M. DEBOVE.     |
| <b>Professeurs.....</b>                                            | MM.            |
| Anatomie.....                                                      | POIRIER.       |
| Physiologie.....                                                   | CH. RICHET.    |
| Physique médicale.....                                             | GARIEL.        |
| Chimie organique et Chimie générale.....                           | GAUTIER.       |
| Histoire naturelle médicale.....                                   | BLANCHARD.     |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                         | BOUCHARD.      |
| Pathologie médicale.....                                           | { HUTINEL.     |
|                                                                    | { BRISSAUD.    |
| Pathologie chirurgicale.....                                       | LANNELONGUE.   |
| Anatomie pathologique.....                                         | CORNIL.        |
| Histologie.....                                                    | MATHIAS DUVAL. |
| Opérations et appareils.....                                       | BERGER.        |
| Pharmacologie et matière médicale.....                             | POUCHET.       |
| Thérapeutique.....                                                 | GILBERT.       |
| Hygiène.....                                                       | PROUST.        |
| Médecine légale.....                                               | BROUARDEL.     |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....                    | DEJERINE.      |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                          | CHANTEMESSE.   |
|                                                                    | { HAYEM.       |
| Clinique médicale.....                                             | { DIEULAFOY.   |
|                                                                    | { DEBOVE.      |
|                                                                    | { LANDOUZY.    |
|                                                                    | { GRANCHER.    |
| Maladie des enfants.....                                           | JOFFROY.       |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..... | GAUCHER.       |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....               | RAYMOND.       |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                      | { TERRIER.     |
|                                                                    | { DUPLAY.      |
| Clinique chirurgicale.....                                         | { LE DENTU.    |
|                                                                    | { TILLAUX.     |
| Clinique ophtalmologique.....                                      | de LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires.....                     | GUYON.         |
| Clinique d'accouchements.....                                      | { BUDIN.       |
|                                                                    | { PINARD.      |
| Clinique gynécologique.....                                        | POZZI.         |
| Clinique chirurgicale infantile.....                               | KIRMISSON.     |

## Agrégés en exercice.

|                |              |            |                   |
|----------------|--------------|------------|-------------------|
| MM.            | DUPRÉ.       | LEGRY.     | RIEFFEL (chef     |
| ACHARD.        | FAURE.       | LEGUEU.    | des travaux anat. |
| AUVRAY.        | GILLES DE LA | LEPAGE.    | TEISSIER.         |
| BEZANÇON.      | TOURETTE.    | MARION.    | THIERY.           |
| BONNAIRE.      | GOSSET.      | MAUCLAIRE. | THIROLOIX.        |
| BROCA (AUG.).  | GOUGET.      | MERY.      | THOINOT.          |
| BROCA (ANDRÉ). | GUIART.      | POTOCKI.   | VAQUEZ.           |
| CHASSEVANT.    | HARTMANN.    | REMY.      | WALLICH.          |
| CUNEO.         | JEANSELME.   | RENON.     | WALTHER.          |
| DEMELIN.       | LANGLOIS.    | RICHAUD.   | WIDAL.            |
| DESGREZ.       | LAUNOIS.     |            | WURTZ.            |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# ÉTATS FÉBRILES CONSÉCUTIFS

AUX

## Injection de sels mercuriels

---

### INTRODUCTION

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier les états fébriles consécutifs à l'administration du mercure par la voie hypodermique, en dehors des cas où cette fièvre est produite par une infection patente, abcès ou phlegmon au siège de la piqûre, stomatites, ulcérations buccales ou intestinales, état congestif ou phlegmasique du poumon par embolie.

Parmi les nombreux accidents qui ont été signalés à la suite des injections mercurielles, la fièvre tient une place importante. Cependant la plupart des auteurs n'en font pas mention, soit qu'ils ne l'aient pas recherchée, soit qu'ils ne l'aient pas observée malgré les investigations les plus minutieuses.

Pour notre part nous avons observé la fièvre souvent, et cette fièvre dans certains cas s'est accompagnée d'accidents graves et alarmants. Ce sont ces états fébriles de gravité variable que nous étudierons.

Après avoir recherché et noté dans la littérature médicale les cas intéressants de cette nature, nous en tracerons le tableau clinique, nous chercherons à en dégager les causes, à en fixer la nature à la lumière de l'anatomie pathologique, de la bacté-

riologie et de l'expérimentation physiologique et chimique, enfin à en fixer le pronostic, et la valeur dans la cure de la syphilis par les injections mercurielles.

Mais avant d'aborder notre sujet nous tenons à adresser nos remerciements à nos maîtres dans les hôpitaux.

C'est dans le service de Monsieur le professeur agrégé Delbet, suppléant le professeur Nicaisse, à l'hôpital Laënnec, que nous avons appris les premières notions de la chirurgie clinique.

Nous lui en gardons un reconnaissant souvenir.

Dans le service de Monsieur le Docteur Moutard-Martin, à la Charité, nous avons passé quelques mois en qualité de stagiaire. Durant cette période trop courte, notre maître nous a initié à l'auscultation et à l'examen des malades, s'efforçant de nous montrer toujours les points importants et vraiment pratiques d'une question, nous enseignant aussi chaque jour par son propre exemple que le médecin devait être non seulement un savant, mais un homme simple, consciencieux et bon.

La première année de notre externat s'est passée à l'hôpital Broca dans le service de Monsieur le Docteur de Beurmann, médecin des hôpitaux. C'est sous sa direction, bienveillante et aimable que nous avons commencé l'étude des affections gynécologiques et cutanées. Ses causeries toujours intéressantes, mais malheureusement trop souvent écourtées sur les sujets les plus divers ont laissé notre esprit sous un charme durable.

A l'hôpital Boucicaut, le Docteur Doléris, accoucheur des hôpitaux, a parfait nos études gynécologiques, avec sa grande science et son expérience rompue à toutes les difficultés du diagnostic. Dans ses leçons pittoresques et originales, il nous exposait ses idées personnelles et il nous enseignait aussi que nous ne devons jamais plonger le bistouri avant de nous être entouré de toutes les garanties nécessaires. Ennemi de toute opération inutile, il faisait en chirurgien consommé celles jugées indispensables. Sa sollicitude s'étendait à tous les détails des moindres pansements. Il nous disait souvent que le

médecin devait toujours s'efforcer d'épargner à ses malades les trop grandes douleurs et aussi, au cours de ses examens, de ménager le plus possible la pudeur des malheureuses obligées de fréquenter l'hôpital. Ce sont là des conseils qui ont leur prix et dont nous ne perdrons pas le souvenir.

Dans le service de Monsieur le professeur agrégé Vidal, l'un des maîtres les plus brillants qui illustrent l'École française, nous avons continué le cours de nos études. A la Faculté, ce maître, avec la lumineuse clarté de son esprit, pourtant anxieux et toujours avide de découvertes, avec son merveilleux talent d'exposition, nous a enseigné les grands principes de la pathologie générale, seule base de tout enseignement médical.

Ce fut à l'Hôtel-Dieu, dans le service de Monsieur le Docteur Klippel, médecin des Hôpitaux que nous avons terminé notre externat. Il fut un maître très savant et très modeste ; si nous l'osions, nous dirions qu'il a été aussi pour nous un ami. C'est avec une ironie très fine et très souriante qu'il nous jugeait et c'est toujours avec une grande bonté qu'il nous accueillait chaque fois que nous avions recours aux ressources inépuisables de sa vaste érudition. Qu'il nous permette de lui en témoigner ici toute notre reconnaissance.

Pendant trop peu de temps il nous a été donné de travailler sous la direction de Monsieur le Docteur Lion, médecin des Hôpitaux à l'Hôtel-Dieu-Annexe. Nous le remercions de s'être beaucoup intéressé à nous et de nous avoir aidé de ses conseils et de ses encouragements.

Monsieur le professeur agrégé Méry, médecin des Hôpitaux, Monsieur le professeur agrégé Brun, chirurgien des Hôpitaux, ont été nos maîtres durant les premiers mois de notre internat provisoire. Nous avons appris dans leur service les premiers éléments de médecine et de chirurgie infantiles.

Dans les mois qui suivirent, Messieurs les Docteurs Bouloche et Aviragnet, médecins des Hôpitaux ont été pour nous à l'hôpital Trousseau et à l'hôpital des enfants malades des maîtres aimables, très savants et très bons.

Pendant une période de plus longue durée, Monsieur le Docteur Guinon, médecin des Hôpitaux nous a confié le service de la diphtérie à l'hôpital Trousseau.

Sous la direction très éclairée de notre maître et grâce à ses élégantes et savantes causeries aux lits des malades, nous avons augmenté d'une façon très appréciable nos connaissances en médecine infantile. Il fut toujours pour nous très accueillant et plein de sollicitude, nous l'en remercions très sincèrement.

Nous devons une grande reconnaissance à Monsieur le Docteur Portalier qui a bien voulu nous communiquer deux observations très intéressantes et aussi à Monsieur le Docteur Emery, ancien chef de clinique de la Faculté qui nous a fait part de ses idées personnelles sur le sujet qui nous occupe.

Enfin, Monsieur le Docteur Danlos et Monsieur le Docteur Thibierge, médecins des Hôpitaux ont daigné s'intéresser à notre travail. Ce dernier a bien voulu faire prendre la température de toutes les malades de son service, auxquelles on injectait de l'huile grise. Malheureusement cette statistique entreprise un peu tardivement, n'est pas assez étendue, pour que nous puissions en faire état dans cette thèse. A tous les deux nous adressons l'expression de notre gratitude.

## CHAPITRE PREMIER

### Historique.

Avec notre confrère et ami le Docteur Gaillard nous avons eu l'occasion d'observer récemment un cas très intéressant d'état fébrile, à type grippal, consécutif à une injection intra-musculaire d'huile grise.

De là, nous est venue l'idée d'entreprendre ce travail.

Avant de faire connaître cette observation et d'en tirer les enseignements qu'elle comporte, il est nécessaire de rechercher dans la littérature médicale les cas analogues signalés et les différents jugements qu'on a portés sur eux. C'est là l'objet de ce chapitre.

#### HISTORIQUE GÉNÉRAL DES INJECTIONS MERCURIELLES

Barkeley Hill le premier, en 1856, a essayé d'administrer le mercure aux syphilitiques par la voie hypodermique.

Après lui Hebra et Hunter en 1860 injectèrent sous la peau des solutions de sublimé. Mais les résultats obtenus par ces auteurs ne furent pas publiés.

La véritable histoire des injections des sels mercuriels employées comme traitement de la syphilis commence en 1864 avec Scarenzio.

Cette histoire peut se diviser en trois périodes.

La première période s'étend de Scarenzio (1866) au travail de Smirnoff en 1872. Sels insolubles et sels solubles sont tour à tour expérimentés. Le nouveau traitement se montre très efficace contre tous les accidents syphilitiques, une seule injection de 30 centigrammes de calomel suffit à une cure. Mais malheureusement de nombreux accidents sont signalés, accidents locaux et généraux, dus à l'emploi de doses trop fortes, aux défauts de technique, à l'ignorance de l'antisepsie, à l'imperfection apportée à la préparation des sels mercuriels, à leur impureté, à la méconnaissance des lois qui régissent l'absorption et l'élimination du mercure chez les sujets sains ou les sujets porteurs d'une tare acquise ou héréditaire. Alors, chaque piqûre est suivie d'un abcès, les accidents graves d'intoxication ne sont pas rares, quelques-uns ont un dénouement fatal.

La seconde période va du travail du Smirnoff 1872 à Balzer 1887. Smirnoff indique les points où il faut injecter pour éviter les abcès et la douleur. L'antisepsie est née et préside à toutes les manipulations, aux préparations des solutions, à la technique des injections. Les résultats obtenus contre les manifestations syphilitiques sont toujours excellents. La douleur qui suit chaque injection est moins forte et la fréquence des abcès diminue dans des proportions considérables. On note cependant encore des accidents graves et quelques cas de mort.

La troisième période, qui part de 1887 à nos jours peut être appelée la période de vulgarisation. Le traitement de la syphilis par les injections de sels solubles ou insolubles tend de plus en plus à devenir le traitement de choix. Beaucoup de médecins n'emploient plus que lui et savent le faire accepter par leurs malades. Dans les cas graves il est le traitement d'élection, le traitement indispensable. De nouvelles recherches sont entreprises chaque jour pour perfectionner la préparation des solutions, pour choisir le meilleur excipient, pour fixer la valeur des différents sels, leur pouvoir thérapeutique et toxique,

leurs avantages et leurs inconvénients. Les lois qui régissent l'absorption et l'élimination du mercure dans l'organisme commencent à se dégager grâce à la précision de jour en jour plus parfaite des analyses chimiques, grâce aussi aux progrès de la biologie qui permettent de mieux connaître la nature du terrain qu'on veut modifier, et ainsi de fixer d'une façon plus juste les indications de la cure de la syphilis par les injections mercurielles. Enfin avec Baccelli, en 1893, suivi bientôt par Abadie les injections intra-veineuses de sels solubles font leur apparition. Malheureusement les immenses progrès réalisés n'ont pas encore fait disparaître tous les accidents susceptibles de suivre l'administration du mercure par la voie hypodermique. Les auteurs s'étendent encore longuement sur la douleur, les nodosités inflammatoires, les abcès, les embolies. En dehors des grands cas d'intoxication générale dont quelques-uns sont encore mortels, ce sont surtout les accidents locaux qui les occupent.

#### REVUE GÉNÉRALE DES CAS ET OBSERVATIONS D'ÉTATS FÉBRILES CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS MERCURIEL- LES, ET DES DIFFÉRENTES OPINIONS ÉMISES A LEUR SUJET.

Nous n'avons rencontré qu'un nombre relativement restreint d'auteurs qui aient parlé des états fébriles consécutifs aux injections sous-cutanées, intra-musculaires ou intra-veineuses de sels mercuriels. Cela s'explique par ce fait que les états fébriles graves sont l'exception et que les états fébriles de moindre gravité passent le plus souvent inaperçus. Dans ces derniers la fièvre est éphémère, légère. Il est de règle de ne pas prendre la température des malades, les deux ou trois premiers jours qui suivent l'injection.

Nous devons dire aussi que malgré les plus minutieuses recherches beaucoup d'auteurs n'ont jamais pu découvrir la moindre

fièvre après les injections de sels mercuriels pratiquées chez leurs malades.

Dans les premières années de la méthode, ce n'est qu'incidemment que Smirnofï signale un état de malaise passager après les injections de calomel.

De même Hoffmann cité dans la thèse d'Eudlitz, n'a fait que noter plusieurs fois la fièvre après des injections de calomel.

Hahn a observé une élévation de température à 40°2 avec éruption exanthémateuse après une injection de salicylate de mercure.

Enfin plusieurs malades de Lewin ont eu des vertiges, des bourdonnements, de la fièvre après injection de sels insolubles.

Dans la troisième période de l'histoire des injections mercurielles en 1887, Besnier rapporte dans les bulletins et mémoires de la société de médecine des hôpitaux que Watraszewki a signalé, dans quelques cas, une réaction générale fébrile avec affaissement, diarrhée, inappétence et insomnie.

En 1891 au Congrès de Leipzig, Grezbowski, Lang, Petersen, Selenno, Lœwenthal, Jadassohn, déclarent avoir observé une élévation de température pouvant varier de 38° à 40°, à la suite d'injections mercurielles; et ces auteurs discutent les causes de cet état fébrile. Les uns attribuent cette fièvre à un travail inflammatoire au niveau de la piqûre, les autres l'expliquent par un réflexe, d'autres enfin par une action du mercure sur l'organisme analogue à celle de la tuberculine.

L'année suivante, Arnault (th. de Paris, 92) ne trouve, dans un grand nombre d'observations qu'une seule femme ayant présenté des courbatures douloureuses mais sans fièvre apparente après les injections de succinimide mercurique.

En mai 1894, on trouve sous la signature de Glagoleff dans le *Journal de médecine militaire russe* la relation d'un cas d'intoxication aiguë accompagnée de fièvre à la suite d'une injection sous-cutanée de salicylate de mercure de 0,04 centigr. Voici cette observation telle qu'elle est résumée dans la thèse de Barreyre (Paris, 1897).

P. GLAGOLEFF. — Un cas d'intoxication aiguë par l'injection sous-cutanée de salicylate de mercure. *Journal de médecine militaire russe*, mai 1894.

Injectons chez un tabétique. Le lendemain après la première injection, le malade fut pris brusquement de céphalée, de douleurs abdominales, d'une extrême faiblesse, de sécheresse de la bouche, d'une soif vive, de saveur métallique de la bouche. Pas de salivation, ni d'agacement des gencives. Syncopes et émissions involontaires des matières fécales. Diarrhée liquide, nausées sans vomissements, pouls petit à 110. Face pâle couverte de sueurs, **température de 38 à 39°**. On supprima les injections de salicylate de mercure, on administra les opiacés, la glace, le cognac, injections sous-cutanées de camphre. Le malade fut rétabli au bout de cinq jours.

(Observation I.)

Barreyre nous apprend encore que Petersen a fréquemment observé une élévation de la température chez les malades auxquels il pratiquait des injections intra-musculaires de sels insolubles.

Petersen a pratiqué 176 injections de 10 centigrammes de salicylate de mercure sur 54 syphilitiques. Ces malades se décomposent ainsi :

22 avaient des accidents aigus ; sur ce nombre il a observé vingt-deux fois une élévation de la température.

12 venaient pour des récidives, il y eut de la fièvre quatre fois.

Enfin 7 avaient des accidents tardifs et 6 présentèrent de la température.

Si l'on fait la moyenne de ces cas de fièvre on voit qu'elle se montre dix-huit fois sur cent.

Sprecher et Allgeyer, eux aussi, sur 126 malades notent dix fois de la fièvre. Cette fièvre dure généralement de trois à quatre jours (Th. de Barreyre).

En 1896, Oro publie un cas mortel d'intoxication aiguë avec fièvre, consécutif à des injections de sublimé :

ORO. — Un caso di dermatite mercuriale maligna ad esito letale. Nevrite periferica (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle 1896). Relatée dans les *Annales de dermatologie et de syphiligraphie* de 1897.

Homme de 40 ans, traité par les injections hypodermiques de sublimé pour des accidents présumés syphilitiques (fièvre, céphalée, douleurs articulaires) au bout de la quatorzième injection, le malade est pris brusquement de frisson et de **fièvre**, et le lendemain d'une éruption scarlatiniforme qui se généralise bientôt et est suivie de desquamation et de la production de croûtes empetigneuses dans les plis articulaires et sur diverses autres régions; **fièvre remittente** atteignant au maximum 39°, albuminurie, urobilinurie; au bout d'un mois diarrhée, puis frisson et **fièvre élevée**, abattement considérable, eschare de décubitus, douleurs vives et mort. A l'autopsie on trouve en particulier dans les régions thoraciques et lombaires de la moelle de petits foyers d'infiltration embryonnaire disséminés dans la substance grise postérieure; dans les divers nerfs périphériques examinés, lésion de névrite parenchymateuse : myéline réduite en granulations plus ou moins volumineuses disposées en chapelets; filaments axiles presque tous altérés, divisés en petits fragments ou complètement détruits, noyaux de la gaine de Schwann proliférés.

(*Observation II.*)

Dans cette même année 1896, au cours de plusieurs séances de la société de dermatologie et de syphiligraphie où furent discutées les indications et contre-indications de la cure de la syphilis par les injections, Julien déclare avoir observé, chez plusieurs malades après les injections de calomel, de la céphalalgie, des vertiges, une sensation de constriction thoracique, et Portalier présente à la société une statistique fort intéressante portant sur 400 cas.

Voici la communication de Portalier.

Après injection de 0,05 centig. de calomel :

« Chez six sujets condamnés à garder le lit dans une immobilité presque absolue, tant le moindre mouvement éveillait une douleur atroce, il survint en même temps des phénomènes généraux caractérisés par de la **fièvre** et de l'embarras gastrique (céphalalgie, frisson, langue saburrale, inappétence, lassitude et courbature extrême) qui durèrent près d'une semaine.

» Faut-il voir là les effets d'une infection accidentelle ? Je ne le crois pas. Chez ces six malades j'avais pris toutes les précautions antiseptiques. D'ailleurs, et c'est un point qui jusqu'ici ne me semble pas avoir été suffisamment mis en lumière, il est fréquent d'observer de la **fièvre** à la suite des injections.

» Sur 400 cas que j'ai notés, six fois c'est-à-dire 1,5 0/0 une forte **fièvre** s'accompagnait comme je viens de le dire d'un véritable embarras gastrique, et cent deux fois, c'est-à-dire 25,5 0/0 un léger **mouvement fébrile**, avec un peu de malaise, de courbature, de fatigue générale et d'insomnie pendant deux ou trois jours et autant de nuits à partir du lendemain de l'injection. Ne sont-ce pas là plutôt des phénomènes généraux dépendant du travail inflammatoire qu'entraîne la transformation chimique du sel mercuriel insoluble introduit dans les tissus et en rapport avec la susceptibilité individuelle de chacun. D'autant plus que je note encore : dans quarante-six cas c'est-à-dire 11,5 0/0 de l'insomnie sans fièvre pendant les deux ou trois premières nuits consécutives à l'injection et dans trente-quatre cas, c'est-à-dire 9,7 0/0 de la lassitude, de la fatigue générale et de l'inappétence durant les premiers jours qui suivirent la piqûre. Dans certains cas l'insomnie pouvait être causée par la douleur, mais elle existait parfois sans aucune douleur locale. »

Monsieur le Docteur Portalier a bien voulu nous communiquer deux de ses observations les plus intéressantes, que nous reproduisons ci-dessous.

1<sup>re</sup> Observation communiquée par Monsieur le docteur Portalier.

M. C..., 25 ans.

Syphilis depuis cinq mois.

24 février 96 : Syphilides papulo squameuses confluentes généralisées à la partie antérieure du thorax, au dos jusqu'aux fesses. Au visage, poussée considérable. Injection de calomel de 5 centigrammes dans la fesse gauche.

Douleur vive presque immédiate ayant duré 2 h. 1/2. La douleur était spontanée avec un peu de malaise général cependant le malade passe une bonne nuit. Dès le lendemain gonflement léger de la région fessière avec un peu de chaleur de la peau jusqu'au septième jour. A partir du quatrième jour le gonflement avait diminué. Le lendemain la douleur n'apparaissait qu'à l'occasion des mouvements ou à la pression, douleur supportable du reste, le malade a pu continuer à vaquer à ses occupations.

Le lendemain de la piqûre il y eut un léger **mouvement fébrile** avec inappétence, pendant 25 heures. Pas de gingivite, pas de diarrhée.

2 mars. — 2<sup>e</sup> injection fesse droite. A la suite, gonflement moyen, douleur moins vive apparue le soir même avec irradiation dans le membre inférieur.

**Fièvre** pendant quatre jours la nuit, sécheresse de la bouche, pas d'état gastrique proprement dit. Bon état général, pas de gingivite, ni de diarrhée.

3 mars. — 3<sup>e</sup> injection 7 centigrammes fesse gauche.

Au bout de 24 heures, douleur très vive insupportable, spontanée qui a été en augmentant jusqu'au lendemain et qui a persisté cinq jours. Cette douleur s'est accompagnée **de fièvre**, d'agitation, d'un peu de délire la nuit. Embarras gastrique prononcé, inappétence durant cinq jours. Pas de diarrhée, pas de gingivite.

(Observation III.)

2<sup>e</sup> Observation due à l'obligeance de **Monsieur le docteur Portalier.**

En 1895, Monsieur X..., 37 ans 1/2. A la suite d'un chancre syphilitique phagédénique, après un traitement à Uriage, est assez brusquement couvert d'accidents secondaires de forme tertiaire syphilides pustulo-crustacées sur la face et les membres avec des ulcérations en particulier sur la jambe gauche. Trois injections de calomel de 5 centigrammes assez bien supportées, réaction ultérieure normale. Ces trois injections ont été faites à intervalles de huit jours.

Quatrième injection de calomel de 5 centigrammes faite à ma consultation vers cinq heures. A onze heures du soir, on vient me chercher. Je trouve le malade assis sur son lit, en proie à une oppression des plus vives. Il respire avec effort, se plaignant d'une douleur vive dans la poitrine et dans le dos, surtout dans le côté gauche.

Il est pâle, anxieux, couvert de sueurs, la parole est entrecoupée. Le pouls est fréquent mais régulier, la **fièvre intense**, je redoute une embolie et j'examine avec le plus grand soin le malade. L'auscultation de la poitrine et du cœur ne révèle rien d'anormal. Je fais faire des enveloppements chauds de la poitrine et je donne du sirop d'éther. Le malade est un sujet très particulièrement nerveux que sa maladie désespère et qui redoute les injections auxquelles il se soumet.

Le lendemain l'oppression est moins vive, bien que la nuit ait été mauvaise. Il n'a pas dormi et est resté presque tout le temps assis dans son lit.

Toujours rien à l'auscultation. Le soir, amélioration sensible et disparition à peu près complète des accidents le surlendemain.

(Observation IV.)

Toujours en 1896 dans une autre séance de la Société de dermatologie et de syphiligraphie, Morel-Lavallée déclare que les injections de calomel provoquent, outre la douleur qui existe dans la majorité des cas, des phénomènes généraux, douleurs diffuses, courbatures et parfois un véritable **accès de fièvre**.

Aucune préparation, dit-il, ne met sûrement à l'abri de ces inconvénients et rien ne peut les faire prévoir à l'avance. Le médecin devra donc toujours prévenir son client de l'éventualité d'accidents douloureux ou inflammatoires pouvant l'obliger à cesser ses occupations, à garder le repos, voire l'immobilité pendant deux ou plusieurs jours, faits d'ailleurs exceptionnels.

Au cours de ces deux dernières années, dans la nouvelle édition de son *Traité de la syphilis*, Berdal relate au nombre des accidents consécutifs aux injections mercurielles de sels insolubles des états fébriles de gravité variable qu'il met sur le compte de petites embolies pulmonaires à symptômes atténués.

« Au moment de la piqûre, dit-il, il ne se produit aucun phénomène particulier ; le lendemain le malade se sent mal en train, il ne mange pas, il se plaint de douleurs de tête, le lendemain au soir ou le surlendemain matin il est pris d'un point de côté violent à siège variable et d'une gêne respiratoire extrême. — La respiration est rapide, écourtée ; l'anxiété est grande, à l'auscultation que j'ai pu pratiquer chez un malade je n'ai trouvé aucun signe stéthoscopique, si ce n'est l'impossibilité d'ausculter tant la respiration était courte (les autres malades ont été soignés par des médecins de quartier pour de la congestion pulmonaire ou de la grippe). Chez ce malade le pouls était rapide et la **température atteignait 39°2**. Peu ou pas de toux. Absence complète d'expectoration ; les phénomènes durèrent deux jours et tout se calma sans laisser de traces, chez trois des malades la douleur consécutive à la piqûre fut nulle. »

A l'étranger, Tommasoli, de Palerme (*Traitement intense et précoce de la syphilis par les injections intra-veineuses de sublimé*. In *Annales de dermat. et syph.*, 1902) s'exprime ainsi :

« J'ai pu observer souvent un léger degré de faiblesse musculaire générale, quelquefois de légères céphalées et un léger degré de **fièvre**, rarement du malaise général et des troubles d'estomac. J'ai vu toujours qu'il n'y a pas lieu de suspendre le traitement à cause de ces inconvénients généraux, quels qu'ils soient et qu'il suffit d'un peu d'attention et d'un traitement accessoire pour les éviter. »

Voici deux observations de Tommasoli empruntées à la thèse de Mahoudeau, Paris, 1903, qui viennent corroborer ses dires.

*Observation de Tommasoli, de Palerme (Th. de Mahoudeau, Paris, 1903.)*

Homme de 28 ans, chancre du frein, adénite inguinale bilatérale.

Début du traitement 16 juin 97.

Nombre d'injections : 24.

Quantité totale de Hgcl<sup>2</sup> injectée 252 milligrammes.

Durée du traitement : 35 jours.

Les premières injections sont intra-musculaires, on en fait ensuite d'intra-veineuses.

La première de celles-ci produit de la **fièvre**. On reprend les injections intra-musculaires, pas d'autres accidents.

(Observation V.)

*Observation de Tommasoli, de Palerme (Th. de Mahoudeau, Paris 1903).*

Homme de 30 ans, 7 décembre 98.

Chancre de face externe du prépuce.

Adénite inguinale, douleurs articulaires.

Début du traitement, 12 janvier 99.

Nombre d'injections : 15.

Quantité totale de Hgcl<sup>2</sup> : 194 milligrammes.

Durée du traitement : 4 mois 1/2. Premières injections intra-veineuses produisant de la céphalée et de la **fièvre**, on continue par injections intra-musculaires.

(Observation VI.)

Mahoudeau relate encore plusieurs cas où les injections intra-veineuses de sublimé à dose forte, avec 6, 10, 14, 16 milligrammes de sublimé ont produit de la céphalalgie qui parfois s'accompagnait de **fièvre** passagère et d'autres fois de vomissements et de vertiges.

De même Uhma a signalé des faits analogues.

Jusqu'ici nous n'avons rapporté que des observations, des faits négligemment notés et aussi quelques opinions sur les causes des accidents fébriles. Mais aucune description complète n'a été faite, aucune classification des états fébriles selon leur cause n'a été tracée. Ce n'est que récemment que le professeur Fournier et M. Emery, ancien chef de clinique à la Faculté ont donné une description complète de ces accidents, le premier après les injections de calomel, le second après les injections d'huile grise.

Dans son livre sur le *Traitement de la syphilis* (dernière édition, 1902), M. le professeur Fournier, déclare que beaucoup de ses malades se sont plaint de malaise, de **fièvre** après injection de 0,05 centigrammes de calomel. S'appuyant sur les statistiques de son élève le Dr Portalier, Fournier décrit sous le nom de « *fébricule calomélique* », trois types d'accidents généraux de nature fébrile, consécutifs aux injections de sels insolubles et surtout aux injections de calomel :

« 1<sup>o</sup> Quelquefois, il s'agit, dit-il, d'une sorte d'alanguissement, de courbature, d'affaiblissement général, les malades se disent toujours las, fatigués, à bout de forces et comme fourbus ;

» 2<sup>o</sup> D'autres fois on a un ensemble assez analogue à celui d'un embarras gastrique entrecoupé d'accès fébriles, à savoir : diminution de l'appétit, état légèrement saburral de la langue, digestions lourdes, malaise général, insomnie et de temps à autre, **état fébrile** avec exaspérations nocturnes ;

» 3<sup>o</sup> Bien plus souvent **fébricule** se caractérisant par un état de malaise aigu, avec accélération du pouls et élévation de température, cette fébricule se produit soit isolément c'est-à-dire sans autres symptômes, soit plus habituellement en compagnie de phénomènes douloureux ;

» C'est une petite fièvre où le pouls ne s'élève en général qu'entre 90 et 100, avec température ne dépassant guère 38° à 38° 5. Elle survient presque toujours la nuit pour s'apaiser le matin.

« Elle n'a jamais qu'une courte durée, deux à trois ou plus rarement quatre jours. »

Cette description des accidents fébriles consécutifs surtout aux injections de calomel est à rapprocher de la description que Monsieur le Docteur Émery a donné de la fièvre qui suit les injections d'huile grise dans son livre sur le *Traitement de la syphilis* en 1891.

Voici ce qu'écrivait Monsieur le Docteur Émery au chapitre : *Phénomènes toxiques*, p. 46-47 :

« J'entends sous ce nom, dit-il, non pas la stomatite ou la diarrhée qui sont somme toute, rares, mais un ensemble de symptômes particuliers qu'il m'a été donné d'observer assez souvent, moins fréquemment avec le calomel qu'avec l'huile grise, et sous le tableau suivant : le soir du jour où l'injection a été faite, le malade présente une certaine agitation, un peu de **fièvre**; il ressent un malaise général qui le tient éveillé la plus grande partie de la nuit. Le lendemain matin il se plaint de courbatures et de douleurs articulaires, plus ou moins généralisées de perte d'appétit, de céphalalgie d'ailleurs très passagère et sans élévation de température. Sa langue est légèrement saburrale, très fréquemment on l'entend accuser un signe tout à fait particulier, une douleur rétro-sternale, pseudo-angineuse exagérée par les mouvements inspiratoires. Bref on dirait une personne atteinte de grippe et les malades eux-mêmes mettent tous ces symptômes sur le compte d'un coup de froid. La durée de cette intoxication est très courte, deux ou trois jours au plus. Enfin fait très intéressant et que j'ai maintes fois remarqué, il y a une véritable corrélation inverse entre les phénomènes douloureux accompagnant les piqûres et les phénomènes d'intoxication que je viens de relater. J'en conclus sans toutefois pouvoir l'affirmer que l'absence de douleur et les symptômes d'intoxication tiennent vraisemblablement à une utilisation trop rapide du composé mercuriel injecté. »

Monsieur le Docteur Émery a bien voulu compléter cette description et nous faire part des nouvelles réflexions, encore inédites que lui a suggérées son expérience durant ces deux dernières années. Nous rapporterons le plus fidèlement possible, ses opinions nous réservant, bien entendu, le droit de les dis-

cuter quand elles ne seront pas les nôtres et d'en tirer des conclusions toutes personnelles.

Pour M. Émery :

Les accidents fébriles d'intoxication générale sont plus fréquents avec l'huile grise qu'avec le calomel. L'huile grise est plus souvent employée, avec elle, on fait des traitements plus prolongés, peut-être est-ce là après tout la cause principale de la plus grande fréquence des accidents.

La fébricule calomélique décrite par Fournier est un peu différente de l'état fébrile grippal consécutif aux injections d'huile grise. Après le calomel la fièvre est peu intense, elle fait partie d'un tableau clinique dans lequel la douleur est au premier plan, elle s'accompagne d'excitation, d'insomnie, survient 24 ou 48 heures après la piqûre au moment où la douleur dite tardive est le plus intense et chez les malades qui supportent mal le calomel.

Avec l'huile grise au contraire on a peu ou pas de douleur locale, la fièvre est plus vive et plus précoce et survient environ 12 heures après l'injection.

D'après Monsieur Émery, les accidents toxiques susceptibles de survenir après les injections d'huile grise peuvent revêtir trois formes :

1<sup>o</sup> *Forme aiguë*. — Celle qu'il a décrite dans son livre et que nous avons reproduite ci-dessus.

Le plus souvent ces accidents sont dus à la pénétration de l'injection dans une veine. Cette pénétration dans la veine de l'huile tenant le mercure en un état d'extrême division ne produit pas fatalement une embolie pulmonaire ; mais à coup sûr la diffusion se fait très vite par ce moyen, l'absorption est singulièrement rapide, d'où les accidents observés qui sont bien plus des symptômes d'intoxication que d'embolie. Cette pénétration peut-elle se faire malgré la technique de l'injection en deux temps. Oui d'après Monsieur Émery. Deux cas semblables observés dans sa clientèle ont déterminé chez lui cette opinion.

Il est possible en effet que la pointe de l'aiguille s'engage dans la paroi veineuse sans la traverser tout à fait. On a beau aspirer avec la seringue, il ne vient pas de sang. On pousse alors l'injection, celle-ci achève l'effraction de la paroi veineuse. Lorsque l'huile a pénétré dans la veine le sang reflue par l'aiguille, et quand on retire celle-ci,

elle est pleine de sang. M. Émery a vu deux fois ce phénomène se produire.

La forme aiguë peut encore s'observer dans une autre catégorie de faits :

Il s'agit d'un malade qui a supporté une ou deux injections sans accident, à la troisième survient le cortège symptomatique ci-dessus décrit. On laisse passer l'orage, et huit ou dix jours après, on injecte une dose moindre. Le malade n'éprouve aucun malaise. Mais de nouveau il est pris des mêmes accidents quand on revient à la dose première.

Dans ce cas, en effet, la limite de tolérance du sujet est dépassée, la quantité de mercure qu'on ajoute en une seule fois à la quantité déjà accumulée et non encore éliminée est trop forte. Il ne peut s'agir ici d'embolie mais d'une absorption trop rapide, mettant d'un seul coup dans l'organisme une quantité non tolérable de mercure.

2° *Accidents subaigus*. — Chez certains malades présentant une véritable idiosyncrasie, malgré les précautions prises, toutes les injections provoquent des accidents mais à un degré moindre pendant trois ou quatre jours. On constate : de l'anorexie, avec langue sale congestionnée et blanche, insomnie avec très léger état fébrile, et émaciation rapide du malade si on continue le traitement. On n'observe aucun phénomène intestinal. Ces malades, réfractaires à l'huile grise supportent bien les sels solubles, lorsqu'on a tâté soigneusement la limite de leur tolérance.

On peut encore ranger dans cette forme certains états plus bénins. Dans ces cas, le malade se plaint surtout de fatigue, on constate un certain état neurasthénique et l'on tend à mettre ces accidents sur le compte de l'asthénie syphilitique alors que seul le mercure est en cause.

Chez tous les malades de cette catégorie, l'absorption est non seulement trop rapide, mais il y a insuffisance manifeste des émonctoires. Leur intestin élimine mal, ce sont en général des constipés et des dilatés, leurs reins sont fragiles (même en dehors des cas où il y a albuminurie ou sclérose rénale), enfin ces malades ont aussi une peau qui fonctionne mal, ils présentent de l'eczéma séborrhéique de la face, de l'acné, ils appartiennent souvent à la race israélite. Beaucoup ont une mauvaise haleine, une langue congestionnée et blanche ; ces phénomènes doivent toujours mettre en éveil.

3° *Forme chronique.* — La forme chronique de l'intoxication peut survenir avec tous les sels mercuriels, solubles ou insolubles. Il s'agit, en général, d'un traitement trop longtemps prolongé, sans intervalles suffisants. Les symptômes observés sont un léger amaigrissement du sujet avec anorexie, de l'insomnie sans fièvre appréciable, quelquefois un réveil de douleurs rhumatismales, rarement des phénomènes intestinaux,

Après Fournier et Emery, Leredde qui dans ces derniers temps s'est occupé beaucoup des injections mercurielles signale la fièvre, au nombre des accidents généraux consécutifs. Pour lui, il est de règle qu'après une piqûre de 40 centigrammes de calomel le malade soit fatigué, déprimé, ait un peu de fièvre. La réaction locale et générale est due à une résorption intense du calomel qui se fait pendant les trois premiers jours. Dans ce laps de temps, le malade absorbe les  $\frac{3}{4}$  du calomel injecté, soit peut-être 0 gr. 06 de mercure. Ainsi s'explique l'action parfois héroïque du calomel et aussi son action toxique.

La fièvre est un des indices de saturation de l'organisme par le mercure, elle indique avec l'albuminurie, l'amaigrissement et les troubles intestinaux, qu'on a atteint la limite de tolérance de l'individu.

La question en était là quand nous avons eu l'occasion, avec notre confrère et ami le Docteur Gaillard d'observer le cas très intéressant qui a été le point de départ de ce travail et que nous allons exposer maintenant :

*1<sup>re</sup> Observation personnelle.*

Un jeune homme Pierre Ch..., 28 ans, typographe, ayant eu il y a dix ans une syphilis bénigne, (chancre, roséole, plaques muqueuses, accidents qui disparurent complètement sans retour deux ans après la contamination) vient nous consulter le 2 avril 1903 à la clinique

du Dr Gaillard parce qu'il souffre de la tête le soir et la nuit et parce qu'il se sent fatigué.

A l'examen aucun autre accident n'est constaté, mais comme nous soupçonnons la syphilis de produire la céphalée et comme le malade s'est toujours traité irrégulièrement, nous lui proposons des piqûres d'huile grise. Il accepte. La première piqûre est faite le samedi 4 avril. On se sert de l'huile de Vigier à 40 0/0 et l'on injecte en deux temps, dans la fesse droite au point de Galliot après lavage au savon, au sublimé et éther, quatre divisions de la seringue de Pravaz, soit 10 centigrammes de mercure métallique. La douleur sur le moment est nulle, les jours suivants un peu de lourdeur dans la fesse, mais le second soir vers 6 heures **petit frisson, suivi de chaleur** et d'inappétence au dîner.

Le lendemain le même phénomène se produit et tout rentre dans l'ordre les jours suivants.

Dix jours après, 14 avril, seconde piqûre. Comme la première avait causé un peu de **fièvre** le malade reçoit cette fois seulement deux divisions, soit 5 centigrammes de mercure métallique.

Aucune douleur locale à la suite, aucun frisson, aucun accès fébrile. Quant à la céphalée elle disparaît et le malade se sent mieux, moins fatigué.

Troisième piqûre huit jours plus tard le 22 avril. On injecte quatre divisions soit 10 centigrammes de mercure métallique. Dès le premier soir le malade se sent fatigué, il mange moins au dîner, il a quelques petits frissons.

Douleur locale insignifiante, elle n'augmentera pas les jours suivants.

Le lendemain, frissons plus marqués, **fièvre**, inappétence, mais le malade peut encore vaquer à ses occupations. Le soir quand il se couche la **fièvre** est plus forte, la nuit est mauvaise, insomnie, agitation, bouche sèche, courbature générale.

Nous le voyons le lendemain matin, 24 avril, c'est-à-dire deux jours après la piqûre.

Le malade est pâle, souffre de la tête et de douleurs musculaires généralisées, il peut à peine remuer dans son lit. Il se plaint d'une douleur pseudo-angineuse très intense à la région précordiale s'irradiant dans le bras gauche et s'exaspérant chaque fois qu'il veut se coucher sur le côté gauche. Inappétence absolue, langue saburrale,

pas de stomatite, pas de diarrhée. Dyspnée légère, 25 respirations par minute. Rien à l'auscultation. Pouls rapide 95 à la minute, régulier, cœur normal, **température 39.2.**

Les urines n'ont pas été mesurées exactement, mais ne semblent pas très diminuées, le malade boit du lait et des tisanes. Pas d'albumine.

Le soir de ce même jour à notre entrée dans la chambre, nous trouvons le malade assis sur le bord de son lit, pâle, anxieux, en proie à une forte dyspnée pouvant à peine remuer tant la douleur précordiale est intense et s'exaspère à chaque mouvement.

Le poumon est ausculté minutieusement à l'idée qu'il a pu se faire une embolie. L'auscultation ne donne rien. Il n'y a du reste pas de toux, pas de crachats. Rien au cœur. **Fièvre à 39°, 8.**

On prescrit la continuation du régime lacté et des tisanes diurétique et la douleur paraissant trop forte 2 grammes d'antipyrine et phénacétine.

La nuit suivante, insomnie, agitation, douleur toujours très intense à la région précordiale.

Le lendemain matin 25 avril, la courbature et la douleur précordiale ont un peu diminué.

**Le thermomètre monte à 38°.**

Trois selles diarrhéiques.

Pas d'albumine dans les urines.

Le même soir, état stationnaire, la **fièvre remonte à 39°, 2.** Nuit un peu plus calme que la précédente. La fièvre tombe sur le matin, et cette défervescence s'accompagne d'abondantes sueurs.

Le 26 avril, le malade se sent mieux, moins de courbature, douleur précordiale persiste encore mais bien moins intense.

Plus de dyspnée, langue toujours saburrale, inappétence, grande faiblesse et amaigrissement marqué.

On prescrit une purgation pour le lendemain.

27 avril. — Apparition d'une ulcération en dedans de la joue gauche en face la dernière molaire. Cette ulcération mettra cinq à six jour à guérir.

Le malade se remet peu à peu. Comme il est sensiblement amaigri et qu'il se sent faible on prescrit un régime tonique, fer, phosphates, etc...

Au bout de quinze jours rétablissement complet. Le malade a en-

graisé ; la céphalalgie pour laquelle il était venu consulter a complètement disparu.

(*Observation VII.*)

La constatation de ces symptômes aigus et alarmants fut pour nous une révélation, car, nous l'avouons, à ce moment nous n'avions que très vaguement entendu parler des accidents fébriles consécutifs aux injections de sels mercuriels. Nous ne pensions pas qu'ils puissent être si intenses. Si ces accidents n'étaient pas survenus le lendemain même de la piqûre, si la corrélation entre la cause et l'effet n'avait pas été si évidente nous aurions pu nous aussi, comme les médecins cités par Berdal, penser à une grippe avec phénomènes de pseudo-angine de poitrine. C'est du reste le diagnostic que fit un jeune docteur de nos amis auquel nous avons montré le malade sans lui révéler les injections mercurielles antérieures.

Quant à la possibilité d'une embolie pulmonaire, nous y avons bien songé, mais nous avons écarté cette idée, parce que l'examen du poumon et du cœur ne nous a rien donné, parce qu'il n'y a eu ni toux, ni expectoration sanguinolente, enfin, parce que le début a été relativement lent, les symptômes les plus alarmants étant survenus seulement le surlendemain de l'injection. Ces phénomènes correspondent bien mieux à l'idée d'une diffusion rapide qu'à l'envoi dans une veine d'une certaine quantité de l'huile grise. Du reste l'injection avait été faite en deux temps, aucune goutte de sang n'était sortie par l'aiguille ni avant, ni après l'opération.

Le jeune homme dont il s'agit dans cette observation était petit, d'un poids très inférieur au poids moyen 65 kil. La quantité de mercure injectée (quatre divisions de la seringue de Pravaz) soit 10 centigrammes de mercure métallique, était pour lui manifestement trop forte.

La première fois il avait eu déjà un peu de fièvre, la limite de sa tolérance était donc déjà dépassée.

Avec la dose moitié moins forte de la deuxième injection, to-

lérance parfaite ; mais à la troisième injection d'une dose double, semblable à la première, qui, venant s'ajouter à la quantité de mercure non éliminé des injections précédentes, avait dépassé de beaucoup la limite de tolérance de l'individu, surviennent des accidents très graves.

Notre cas rentre dans la seconde catégorie des formes aiguës à type grippale d'Emery.

Quant aux symptômes observés, ils n'ont pas différé sensiblement des symptômes décrits par Emery. Peut-être la douleur précordiale a-t-elle revêtu des caractères plus marqués de douleur angineuse que celle décrite sous le nom de douleur rétro-sternale par cet auteur. Son irradiation dans le bras gauche n'a été signalée par personne avant nous et cette nouvelle particularité est assez en faveur d'une névralgie toxique du plexus cardiaque, bien plutôt qu'en faveur d'une embolie.

Dans notre observation, la température est montée jusqu'à près de 40°, bien plus haut que les accès fébriles passagers ou la fébricule calomélique de Fournier. Cette fièvre était à exaspération vespérale et nocturne. Cette particularité a du reste été signalée.

Durant cette évolution fébrile les urines ne semblent pas avoir été notablement diminuées, elles n'ont à aucun moment contenu d'albumine. Il eut été intéressant de rechercher les quantités de mercure éliminées, à plusieurs reprises, dans le courant de la journée, mais nous n'étions pas outillés à cet effet ; de nouvelles recherches entreprises dans ce sens pourront établir et préciser les rapports qui existent entre la fièvre et son cortège d'accidents nerveux d'une part, et d'autre part entre l'absorption et l'élimination du mercure.

Disons enfin que l'ulcération buccale n'est survenue qu'à titre d'épiphénomène au déclin des autres accidents et par suite du mauvais état de la bouche. Nous sommes persuadé que le dentiste aurait empêché certainement cette stomatite de se produire.

Quant à la diarrhée elle est survenue aussi tardivement.

Elle peut s'expliquer par l'action irritante du mercure éliminé, sur la muqueuse intestinale.

Quoi qu'il en soit l'observation de ces faits nous mit en garde et mon ami Gaillard et moi nous nous inquiétâmes dans la suite des symptômes présentés par nos malades après les injections de calomel et d'huile grise.

Sur une quinzaine de malades traités depuis ou antérieurement, que nous avons interrogés ou auxquels nous avons pris la température, nous avons noté des phénomènes fébriles chez cinq d'entre eux. Cette fièvre fut réduite au minimum dans la plupart des cas. Elle est survenue toujours chez la même personne à chaque injection avec une dose limite variable de mercure pour chacune. Cela prouve qu'elle ne doit pas être mise sur le compte de l'embolie. Voici ces observations résumées.

*2<sup>e</sup> Observation personnelle.*

Madame O..., 26 ans.

Syphilis datant de trois ans, vient consulter le 4 juin 1903. Ostéite du tibia.

Piqûre avec 5 centigrammes de calomel.

4 piqûres sont faites à huit jours d'intervalle.

**Chaque fois mouvement fébrile** survenant le soir pendant deux jours.

Douleur locale insignifiante.

*(Observation VIII.)*

*3<sup>e</sup> Observation personnelle.*

Mai 1903. — Monsieur M..., 35 ans.

Syphilis secondaire, datant d'un mois, plaques muqueuses très nombreuses dans la gorge, énormes adénites inguinales, papules cutanées.

Injectons d'huile grise, 7 centigrammes de mercure métallique.

A partir de la troisième piqûre, **fièvre**, insomnie, agitation durant deux jours, douleur locale assez intense.

(*Observation IX.*)

*4<sup>e</sup> Observation personnelle.*

*Janvier 1903.* — Paul L..., boucher, 20 ans.

Syphilis datant de trois mois.

Pharyngite syphilitique, pléiades ganglionnaires.

Injection d'huile grise de 7 centigrammes de mercure métallique par série de six injections.

Chaque fois **léger mouvement fébrile**, durant un ou deux jours, mais pas d'inappétence, pas de douleur locale ou douleur insignifiante,

(*Observation X.*)

*5<sup>e</sup> Observation personnelle.*

*Juin 1903.* — René H..., 23 ans.

Syphilis datant de quinze jours, chancre, ganglion, ensuite éruption papuleuse confluyente.

Injectons d'huile grise, 10 centigrammes de mercure métallique, tous les huit jours.

Séries de six injections.

**Fièvre** intense pendant deux jours, 38 à 39°, mais n'empêchant pas le malade de se lever et de vaquer à ses occupations un peu d'inappétence. Douleur locale variable, jamais très intense.

(*Observation XI.*)

*6<sup>e</sup> Observation personnelle.*

*Mai 1903.* — Madame R..., fleuriste, 40 ans.

Syphilis tertiaire du nez, début un an auparavant.

Perforation de la cloison.

Injection d'huile grise, 7 centigrammes de mercure métallique.  
Séries de huit injections.

**Léger mouvement fébrile 37°5 à 38°** et inappétence pendant deux ou trois jours,

Douleur locale variable, jamais très intense.

L'état général de la malade qui ne s'était jamais traitée s'améliore considérablement, guérison complète des lésions syphilitiques au bout de trois semaines.

Il subsiste une perforation non réparable.

*(Observation XII.)*



## CHAPITRE II

### Étude clinique.

#### SYMPTOMES, DIAGNOSTIC, PRONOSTIC

Il nous est possible, maintenant que nous avons en mains tous les éléments de la question de tracer des états fébriles consécutifs aux injections mercurielles, un tableau clinique très simple et très clair.

Ces accidents se présentent avec une fréquence très variable suivant les auteurs. La plupart ne les ont jamais observés faute de recherches, les autres n'ont jamais pu les dépister malgré les investigations les plus répétées et les plus minutieuses, d'autres enfin et nous-même nous les avons notés dans des proportions différentes, de cinq fois à vingt-cinq fois sur cent injections.

Ils peuvent survenir après les injections de sels solubles employés d'emblée à des doses exagérées ou à la suite d'un traitement trop prolongé, ou bien après les injections de sels insolubles employés aux doses habituelles.

Nous décrirons trois types d'états fébriles :

**1° État fébrile léger** (*fébricule calomélique de Fournier. Fièvre subaiguë d'Emery après injection d'huile grise*).

Il s'agit tantôt d'un simple état de malaise constitué par de la lassitude, de la courbature, de l'anorexie, avec langue plus

ou moins congestionnée et blanche, par de l'insomnie avec petit mouvement fébrile, et durant 24 ou 48 heures après la piqûre, quelquefois ressenti seulement le soir même; tantôt, d'un accès fébrile mieux caractérisé avec les symptômes précédents plus accentués, une température d'environ 38°, un pouls à 90 ou 100. La durée de cet accès fébrile est courte et ne dépasse pas un ou deux jours. Son pronostic est essentiellement bénin.

C'est cet état fébrile, avec toutes ses nuances, que relatent les observations V, VI, VIII, IX, X, XI, XII.

2° **État fébrile avec symptômes intestinaux** (*type d'embarras gastrique de Fournier*).

C'est en effet le tableau bien connu de l'embarras gastrique fébrile. Dans cette forme, la langue du malade est très sale, blanc jaunâtre, la diarrhée survient et cette diarrhée produite, sans nul doute, à la suite de l'irritation exercée sur la muqueuse intestinale par l'élimination du mercure, est toujours postérieure au début de l'accès de fièvre. La température oscille entre 38° et 40° et s'exaspère le soir et la nuit.

Cet état morbide dure au moins deux ou trois jours, et se termine par la guérison. Il peut se compliquer d'exanthème scarlatiniforme (Obs. II).

Il sera à différencier de la simple diarrhée et de l'embarras gastrique : les commémoratifs, la présence du mercure dans les selles ou les urines feront faire le diagnostic.

3° **État fébrile avec symptômes nerveux** (*type grippal aigu d'Emery, type simulant l'embolie*).

M. Emery a donné de cette forme une description à laquelle il n'y a presque rien à ajouter...

Le soir de l'injection on note de l'agitation, une fièvre légère, du malaise général, de l'insomnie.

Le lendemain matin ces symptômes semblent se calmer pour reprendre à la fin de l'après-midi avec une plus grande intensité. Le malade se plaint alors de céphalalgie, de douleurs articulaires, d'une forte courbature généralisée. C'est à peine

s'il peut bouger tant la myalgie est pénible, tant les douleurs névralgiques qui parcourent ses membres sont vives. Sa respiration est dyspnéique et son visage pâli et couvert de sueurs révèle à certaines heures l'angoisse qui l'étreint.

Très souvent, mais pas toujours, le malade accuse une douleur pseudo-angineuse dans la région précordiale, c'est la douleur rétro-sternale d'Emery, avec irradiation possible dans le bras gauche (Obs. VII). Quelquefois enfin cette douleur prend la forme d'une simple constriction thoracique (Jullien). Dans tous les cas elle est continue, mais s'exaspère à chaque inspiration ou lorsque le malade se couche du côté gauche.

Dans cette forme d'état fébrile, la température peut s'élever jusqu'à 40° surtout le soir et la nuit.

La scène morbide se termine au bout de trois à quatre jours, elle peut laisser après elle un état de faiblesse et d'amaigrissement (Observ. VII).

Son pronostic n'est cependant pas sévère.

Quant à son diagnostic, il sera fait avec la pleurodynie, la grippe, la congestion pulmonaire et l'embolie.

Plusieurs malades de Berdal qui n'avaient pas voulu avouer les injections mercurielles antérieures ont été soignés en ville pour de la grippe ou de la congestion pulmonaire. Le tableau clinique est identique, les commémoratifs seuls peuvent renseigner le médecin, à moins qu'on puisse déceler, dans les cas de grippe le bacille de Pfeiffer dans les crachats.

Quant à l'embolie, le tableau en est différent : le début est plus brusque et suit de très près l'injection, la douleur initiale en un point variable de la poitrine est immédiate, et annonce tout de suite l'embolie, elle peut s'accompagner de syncope. Outre ce point de côté, on note des frissons, de la fièvre, de la toux, suivie d'expectoration sanguinolente, des troubles respiratoires caractérisés par de l'angoisse et de la dyspnée. Le lendemain et le surlendemain apparaissent des foyers de congestion pulmonaire avec râles et frottements pleuraux. Ces accidents ont une durée de deux ou trois jours. Ils diffè-

rent sensiblement, comme on peut le voir, des accidents que nous avons décrits précédemment, et dans leur nature, et dans leur date d'apparition.

Tel est le tableau clinique des accidents fébriles consécutifs aux injections mercurielles. Il va sans dire que les différentes formes décrites ne sont pas toujours aussi nettement séparées, qu'on pourrait le croire d'après la description que nous en donnons. Nous en avons fait une étude un peu schématique. Ces formes peuvent se combiner chez le même malade et présenter ainsi plusieurs variétés, variétés qui se rapportent toutes aux trois types principaux que nous avons décrits.

Quelquefois on peut observer à la suite de ces états fébriles ou bien encore, d'emblée après injection de sels solubles employés, à des doses exagérées ou trop longtemps prolongées et aussi après injection de sels insolubles, un état morbide chronique particulier dont nous dirons un mot en terminant.

Il se traduit par une sorte d'alanguissement, de courbature, d'affaiblissement général, par une lassitude très grande, de l'amaigrissement, de l'insomnie.

C'est l'asthénie mercurielle d'Emery qu'il faut se garder de confondre avec la neurasthénie syphilitique.

La pierre de touche du diagnostic est la constatation de l'aggravation des accidents par la continuation du traitement mercuriel ou par l'élévation des doses.

Le pronostic en est bénin en général et la guérison survient par interruption du traitement.

## CHAPITRE III

### Pathogénie.

Les diverses formes d'états fébriles que nous venons de décrire, ont été attribuées à des causes différentes par les auteurs.

Les uns, se contentant d'un mot facile qui n'explique rien ont dit : cette fièvre, est une fièvre réflexe, les symptômes douloureux ressentis au niveau de la piqure étant susceptibles par action réflexe d'influencer le système nerveux, de façon à produire une élévation de température. Cette théorie n'explique par les cas de fièvre ne s'accompagnant d'aucune douleur, d'aucune réaction locale, et aussi avec l'huile grise par exemple, le rapport inverse entre les phénomènes douloureux et les phénomènes fébriles signalé par Emery.

D'autres ont prétendu que le mercure était susceptible de produire dans l'organisme du syphilitique, une réaction analogue à celle que produit la tuberculine dans l'organisme tuberculeux. Il semble difficile au premier abord d'assimiler un métal comme le mercure, à un composé organique comme la tuberculine. D'autre part la fièvre est l'exception et non pas la règle après l'administration du mercure ; les individus sains, et les syphilitiques réagissent de la même façon.

Trois autres opinions méritent d'être discutées plus longuement. Ce sont celles qui attribuent la fièvre 1<sup>o</sup> à une embolie pulmonaire, 2<sup>o</sup> à une infection ou tout au moins à un travail

inflammatoire au niveau de la piqûre, 3° à une action toxique du mercure sur l'organisme.

1° La fièvre est due à une embolie, à la suite de l'injection dans une veine de l'huile grise ou du calomel. C'est l'opinion de Berdal. Pourtant le tableau clinique qu'il nous fait des accidents observés par lui, et les différentes observations que nous avons reproduites, ne sont pas très en faveur de l'embolie. Le début est lent, souvent insidieux, ce n'est que le soir du second jour que survient l'acmé de l'accès fébrile et de la douleur retro-sternale ou thoracique. Il n'y a aucun signe à l'auscultation, pas ou peu de toux, pas d'expectoration sanguinolente. Le pouls est rapide mais régulier.

De tous les symptômes observés, seules la douleur thoracique et la dyspnée pourraient plaider en faveur d'une ou plusieurs petites embolies siégeant profondément dans le poumon et ne donnant pour cette raison aucun signe à l'auscultation. Mais ce que l'embolie n'explique pas, c'est le siège habituel de la douleur, retro-sternale, précordiale. Si l'on avait affaire à des embolies, cette douleur n'aurait pas toujours le même siège, les embolies ne suivant pas fatalement le même chemin et ne s'arrêtant pas toujours dans le même lobe pulmonaire. Il est très plausible d'expliquer la douleur par une névralgie du plexus-cardiaque. Dans notre cas (V. *Observation personnelle VII*), elle présentait une irradiation manifeste dans le bras gauche, à la façon de la douleur de l'angine de poitrine. La courbature très douloureuse et généralisée, les douleurs névralgiques des membres, contribueraient encore à nous fixer dans cette opinion.

Quant à la dyspnée, ne peut-on pas penser qu'elle est comme la douleur de nature toxique, l'action toxique s'exerçant alors non pas sur les nerfs et le plexus cardiaque mais sur les centres bulbaires. Du reste cette dyspnée est aussi sous la dépendance de la douleur rétro-sternale et de la myalgie des muscles inspireurs.

Plusieurs auteurs, avec nous, attribuent à ces accidents la

même origine, tels sont Portalier (Voir *observ. IV*) et Emery qui malgré ses deux constatations d'injection d'huile grise dans la veine, croit plutôt, même dans ces deux cas, à une diffusion trop rapide du mercure dans l'organisme qu'à une véritable embolie.

Au surplus l'embolie ne peut être invoquée dans les cas (V. notre *observation VII*) où il s'agit d'individus très sensibles au mercure chez lesquels une dose forte provoque des accidents, tandis qu'une dose faible n'amène aucun phénomène fâcheux à sa suite. Il s'agit là d'une idiosyncrasie qui se manifeste chaque fois que la dose limite individuelle est dépassée, bien plutôt que de phénomènes emboliques qui seraient produits par chaque élévation de doses.

Enfin, comme dernier argument, nous dirons que la fièvre consécutive aux injections intra-musculaires ou intra-veineuses de sels solubles en solution aqueuse, ne saurait être attribuée à l'embolie. De par leur nature même, ceux-ci sont incapables d'en produire.

2° Une autre opinion attribue les accidents fébriles à une infection ou tout au moins à un travail inflammatoire aseptique produit par le mercure au siège de la piqure.

La théorie de l'infection n'explique pas les cas où la fièvre est consécutive à une injection aseptique de liquide aseptique dans les muscles ou dans les veines et suivie d'aucune réaction locale ni d'aucune douleur. Elle est combattue encore par les examens bactériologiques négatifs du contenu des nodosités ou même des abcès à pus chocolat, strié de sang, mais complètement stérile.

Mais s'il n'y a pas infection véritable et si la fièvre ne peut pas s'expliquer par la pénétration de micro-organismes ou de leurs toxines, dans le courant sanguin, le mercure suffit à lui seul à provoquer, un travail inflammatoire aseptique par son action sur les éléments anatomiques au siège de la piqure. La fièvre qui se produit alors est analogue à celle qui suit l'injection d'iode dans la vaginale pour la cure de l'hydrocèle, ou dans le corps hyroïde pour en amener la rétractation.

Les recherches anatomo-pathologiques de Balzer et Klumpke tendent à démontrer que toujours après une injection de calomel, il se produit au siège de la piqure un foyer de nécrose plus ou moins étendu. Sous le microscope la coupe de ces nodules inflammatoires donne trois zones :

a) Zone centrale ramollie, avec éléments cellulaires granuleux analogues à ceux des tubercules et des gommages ramollis.

b) Zone moyenne de cellules embryonnaires avec substance intercellulaire fibrillaire, cellules groupées autour des vaisseaux et formant des nodules plus ou moins volumineux, cellules volumineuses à deux noyaux et cellules géantes.

c) Zone périphérique, avec lésions inflammatoires plus ou moins intenses, sclérose du tissu conjonctif, formation de nodules embryonnaires périvasculaires, oblitération progressive d'un certain nombre de vaisseaux, nerfs altérés dans une certaine mesure, avec amas de cellules embryonnaires dans leur gaine.

Ces foyers inflammatoires sont allongés dans le sens des fibres musculaires, ils présentent parfois des prolongements polypoides (Jullien).

Il est vrai que ce travail inflammatoire peut expliquer dans une certaine mesure la fièvre après injection de calomel. Mais avec l'huile grise il semble que ce travail soit fort réduit, du moins si nous nous en rapportons aux radiographies de Gagnière qui montrent l'huile grise diffusant en longues traînées le long des fibres musculaires et disparaissant par résorption au bout de quatre jours.

De même avec les injections solubles, intra-musculaires, et à plus forte raison intra-veineuses, cette explication n'est pas possible.

Il faut penser alors que l'influence du mercure sur l'organisme est plus étendue et plus complexe, nous en arrivons ainsi à la troisième théorie.

3° La fièvre n'est qu'un mode de réaction particulière à l'action toxique du métal ou de ses sels.

Nous sommes loin de connaître exactement la nature intime

de cette action toxique, nous pouvons au moins chercher à la pénétrer davantage, en étudiant l'anatomie pathologique des lésions produites par le mercure, la façon dont ce métal et ses sels s'absorbent et s'éliminent, la manière dont il est utilisé par l'organisme sain ou l'organisme malade.

### *Anatomie pathologique.*

Letoux et Pilliet ont étudié les lésions que provoquent le mercure.

A l'autopsie d'un chien intoxiqué expérimentalement, on trouve une dégénérescence particulière des fibres cardiaques au contact d'ecchymoses sous endocardiques et un aspect strié des cellules glandulaires de l'intestin qui éliminent le mercure, aspect qui les rapproche ainsi du type des cellules sécrétoires rénales. Mais c'est là une phase transitoire, car elle fait place très vite aux stades de vacuolisation et de nécrose. Dans le rein, on observe une dégénérescence particulière des cellules des tubuli, dégénérescence calcaire de Senger.

Quant à la répartition du métal dans les divers organes, elle est très analogue quelle que soit la voie par laquelle il a été introduit (injection intra-utérine d'une solution de sublimé, ou injection intramusculaire d'huile grise).

C'est dans le foie et dans le rein qu'on trouve le mercure accumulé en plus grande abondance.

Quant aux lésions nerveuses produites par le mercure elles sont peu connues, à trop forte dose le mercure produit l'inflammation du tube nerveux, une névrite ; peut-être est-ce cette inflammation des centres thermogènes qui produit la fièvre.

Le mercure et ses sels sont donc capables d'exercer une action nuisible sur les différents organes, action irritative ou dégénérative suivant les cas.

Sur le sang, le mercure ou ses sels ont une action nuisible si on les administre à un individu sain, une action bienfaisante lorsqu'ils sont administrés à un syphilitique.

Chez ce dernier, le mercure produit une augmentation de la quantité des globules et combat ainsi l'action hypoglobulissante de la syphilis. Il augmente aussi l'hémoglobine, il diminue la quantité des globules blancs et surtout des lymphocytes, il élève la densité abaissée par la syphilis. D'une façon générale, il active la nutrition et empêche la déminéralisation.

Chez l'individu sain, on peut dire qu'il exerce une action absolument inverse, il provoque une altération quantitative et qualitative du sang, il augmente la déminéralisation, active la dénutrition, mène à la cachexie. Quand on continue le traitement trop longtemps chez un syphilitique après disparition des accidents spécifiques, on produit les mêmes effets néfastes.

Une conclusion pratique s'impose en face de ces phénomènes : c'est la nécessité d'examiner le sang des individus traités, afin de s'arrêter dans l'administration du mercure dès que la proportion d'hémoglobine et le nombre des globules rouges diminuent parallèlement.

Telles sont les actions exercées par le mercure et ses sels sur l'organisme. Sans doute ces altérations interviennent pour produire la fièvre ; de quelle façon ? nous ne saurions le dire, en tout cas de nouvelles recherches seraient intéressantes pour fixer surtout les rapports des altérations du sang avec la fièvre.

### *Absorption. Élimination.*

Ces différentes altérations anatomiques produites par le mercure et ses sels sont d'autant plus marquées qu'ils sont absorbés en plus grande quantité, avec plus ou moins de rapidité. La question de dose a sa valeur, celle de la nature du composé mercuriel mis en présence est aussi importante.

Il est rare de voir signaler la fièvre dans les différents cas d'intoxications mercurielles même mortels, à la suite d'accident ou de suicide.

« Le mercure est un médicament froid, dit Fonsagrives. La fièvre mercurielle décrite par les auteurs doit, comme le croyait Trousseau, tenir beaucoup plus aux lésions buccales de nature subinflammatoire que produit le mercure, qu'à son action propre. Il peut se faire aussi qu'elle soit due à un effort éliminateur, mais quand elle existe, elle s'accompagne d'un caractère remarquable de dépression, le pouls est petit, accéléré, la chaleur médiocre, le teint pâle. »

La fièvre ne s'observe pas après l'ingestion par la bouche, ou après les frictions quoique celles-ci faites sur les régions pileuses puissent produire de la céphalalgie, de l'insomnie, un état de faiblesse particulier. Elle est surtout consécutive à la cure mercurielle par injections.

Et cela s'explique par ce fait que l'injection soluble ou insoluble fait pénétrer dans l'organisme dans un temps donné une quantité de médicament bien supérieure à tous les autres modes d'administration.

*Absorption.* — Balzer et Klumpke ont fait autrefois en avril et mai 87, une série d'expériences intéressantes à ce sujet, expériences rapportées dans la thèse de Sibilat.

*1<sup>re</sup> série d'expériences.*

On injecte à des cobayes des doses massives de 2 centigr 1/2 d'oxyde jaune ; mort après 36 à 48 heures ; lésions de colite hémorragique et foyer de congestion des divers organes. Au foyer de l'injection on ne trouve plus que de l'huile et un tiers environ du mercure injecté. L'absorption est donc très rapide. Les parois du foyer paraissent normales et ne présentent pas d'inflammation apparente.

*2<sup>e</sup> série d'expériences.*

On injecte une faible dose, 1 centigramme et on examine le foyer trois semaines, un mois, deux mois après.

On a toujours trouvé un foyer de nécrose gros comme une petite lentille ; à la périphérie du foyer les vaisseaux étaient oblitérés.

Dans le processus d'absorption qui suit les injections, on peut distinguer trois phases :

a) Dans les premiers jours, il y a transformation et absorption rapide des préparations mercurielles injectées, la preuve en est fournie cliniquement par les douleurs qui succèdent à l'injection, expérimentalement par les empoisonnements rapides, chimiquement par la recherche du mercure dans l'urine.

b) Bientôt l'absorption se ralentit ou même s'arrête par suite des lésions vasculaires, coagulation du sang, endovascularite oblitérante, d'où nécrose et dégénérescence graisseuse du centre du foyer d'injection.

c) Le résidu de mercure réduit finit par être absorbé à la longue. On peut s'expliquer ainsi cette hydrargyrie prolongée qui a été signalée par plusieurs observateurs.

Les phénomènes que nous observons en clinique confirment les recherches expérimentales de Balzer et Klumpke. Sauf les cas rares d'enkystement à la suite d'injection de calomel, on peut dire que le sel mercuriel est rapidement absorbé, plus rapidement que par toute autre méthode d'administration, Gagnière s'en est assuré par la radiographie pour l'huile grise.

Pour les sels solubles surtout en injection intra-veineuse il va sans dire que très rapide est l'absorption.

De même pour le calomel, les effets thérapeutiques et toxiques produits quelques heures après la piqûre et l'apparition très rapide du mercure dans les urines en sont la preuve.

*Élimination. Recherche du mercure dans les urines.* — La méthode la plus pratique et la meilleure quoiqu'elle ne soit pas excellente est la méthode de Witz. Elle consiste à l'aide d'un dispositif ingénieux à faire tomber goutte à goutte l'urine chargée de mercure sur une spire de cuivre rouge. Il se forme un amalgame de cuivre et de mercure. On met alors la spire au fond d'un tube à l'embouchure duquel on introduit un cristal d'iode. On chauffe. Il se produit des vapeurs d'iode qui au contact du mercure amalgamé, le transforment en biiodure. Celui-ci forme au milieu du tube un anneau rougeâtre dont la

largeur mesure approximativement la quantité de mercure éliminé.

Par ce procédé Gagnière a trouvé chez quinze malades.

1 heure après l'injection : traces de métal.

2 heures après l'injection le métal continue à s'éliminer mais toujours faiblement pour devenir tout à coup abondant vers la troisième heure.

Pendant le reste de la première journée, élimination abondante, de même pendant le deuxième jour.

Pendant le troisième jour l'élimination atteint son maximum.

Jusqu'au sixième jour pas de nouvelle ascension.

Après le sixième jour, élimination moindre.

Après huit jours l'urine contient encore des traces de mercure.

Après les deuxième et troisième injections, les quantités éliminées ne sont jamais plus considérables qu'après la première.

Après la cinquième injection, l'élimination atteint son maximum et n'a pas de tendance à diminuer.

Il s'ensuit qu'à ce moment où l'organisme est pour ainsi dire gorgé de mercure, les accidents toxiques peuvent se produire, et parmi eux la fièvre qui survient bien plus souvent après plusieurs injections d'huile grise qu'après une seule (*Voir notre Observ. XII*).

Avec le calomel Nicolich, Scarenzio, Jullien ont décelé le mercure dans les urines deux à trois heures après l'injection, dans la salive et dans le lait quatre à cinq heures après.

Pour les sels solubles l'élimination est encore plus rapide. Après une injection intra-veineuse on peut retrouver du mercure une heure après dans les urines, elle en renferme le plus au bout de 3 à 6 heures.

A quantité égale, l'élimination est plus intense après l'injection intra-veineuse qu'après l'injection intra-musculaire.

Quant à la durée de l'élimination, elle peut être de deux mois après les injections de sels insolubles, elle dure moins

longtemps avec les sels solubles, mais il faut prendre garde, Lemoine ayant eu des accidents d'intoxication à la reprise d'injection de benzoate, après une suspension prolongée. Dans ce cas, la nouvelle quantité de mercure introduite venant s'ajouter à la quantité accumulée dans les organes avait dépassé la dose limite de l'individu, d'où accidents et accidents fébriles en particulier.

Avec les injections intra-veineuses, l'élimination dure certainement moins qu'après les injections intra-musculaires. D'après Blaschko, quatorze jours après une cure d'injections intra-veineuses, il n'y a plus de mercure dans les urines.

Enfin quelle que soit la méthode employée, plus la quantité de mercure introduite dans l'unité de temps est grande plus est grande son élimination.

A quantités égales cette élimination varie avec chaque individu.

Après une seule injection l'élimination est très rapide. Après une cure prolongée, par suite de l'accumulation mercurielle, l'élimination dure proportionnellement beaucoup plus longtemps.

En effet, d'après Peyssonneau, la moyenne maxima de l'élimination est atteinte lorsque l'urine de 24 heures contient environ 4 milligrammes de mercure. L'émonctoire rénal ne peut éliminer davantage, il y a alors rétention et lorsque la quantité de médicament retenu dépasse la limite de tolérance de l'individu, il peut se produire de la fièvre et d'autres accidents.

Comme conséquence pratique, nous pouvons en déduire que le traitement mercuriel par injection faisant pénétrer très rapidement dans l'unité de temps une quantité de mercure très supérieure à la quantité introduite par les autres méthodes, ne devra pas être prolongé au delà d'une certaine durée.

Gagnière se basant sur les altérations du sang et aussi sur les quantités de mercure éliminées et qui n'ont aucune tendance, ni à décroître, ni à augmenter, après la cinquième injection d'huile grise, n'en fait jamais plus de six par cure.

Avec le calomel il faudra encore être plus prudent.

Avec les sels solubles qui laissent le médecin moins désarmé et maître de la situation, on pourra attendre les premiers signes cliniques d'intolérance fournis par la fièvre, l'amaigrissement, les troubles intestinaux, pour interrompre le traitement.

Malheureusement l'étude de l'élimination du mercure par les urines n'est pas encore suffisante, il faudrait connaître les quantités éliminées par les autres émonctoires pour bien saisir le mécanisme de l'utilisation des composés mercuriels par l'organisme. Cette étude est extrêmement difficile, elle a été faite par Jullien pour le lait et la salive, mais ces données ne sont pas encore suffisantes.

*État chimique sous lequel le mercure exerce son action thérapeutique et toxique.* — Par les analyses des urines et des différentes sécrétions, on décèle le mercure à l'état métallique et non pas à l'état de sels. D'autre part il semble, au premier abord, que seul le mercure quelle que soit l'acide auquel il est uni, possède une action curative propre. Mais est-ce lui, qui produit les altérations les plus profondes des organes ?

Dans une discussion très intéressante à la Société de thérapeutique en 1902, Leredde et le professeur Pouchet se sont expliqués à cet égard.

Pour Leredde, la valeur thérapeutique du composé mercuriel injecté réside presque tout entière dans sa teneur en mercure. Il faut accorder que cette proposition renferme une grande part de vérité. Cependant la nature des atomes combinés au mercure, celle des groupements de ces atomes, exercent une influence sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques de la molécule mercurielle. Il faut tenir compte aussi de la facilité avec laquelle le composé est absorbé, de son action irritante sur les tissus, laquelle peut retarder son absorption. Ce sont ces éléments secondaires qui interviennent pour rendre l'absorption des sels insolubles souvent irréguliers et pour produire des accidents souvent au moment où l'on s'y attend le moins.

Pour Monsieur le professeur Pouchet et contrairement à l'opi-

nion de Mialhe, Voit, Blomberg, Overbeek, quelle que soit le composé mercuriel employé c'est toujours à l'état de vapeur mercurielle ou de mercure réduit, et non à l'état de chlorure mercurique ou d'albuminates de mercure ou autres sels solubles, que le médicament agit contre le virus syphilitique ; mais avant d'aboutir à cet état, le composé mercuriel a dû subir dans l'organisme des transformations diverses au cours desquelles il s'est produit des albuminates et des chlorures de mercure qui, pour le professeur Pouchet, sont les principaux agents d'altération des éléments anatomiques. « Les expériences de Merget l'ont prouvé avec l'évidence nécessaire, dit-il. Lorsque du mercure en vapeurs émises à une température inférieure à celle de l'organisme, pénètre dans l'économie d'une façon non continue de manière que cet organisme ait le moyen et le temps de l'éliminer, il n'en subit absolument aucun dommage. L'effet nuisible ne commence à se produire que quand l'entrée est supérieure à la sortie, si je puis ainsi dire ; mais dans tous les cas, les symptômes manifestant l'entrée en jeu de l'action toxique sont très différents de ceux qui caractérisent l'intervention des composés mercuriels solubles. Les effets déterminés par les seules vapeurs de mercure sont éminemment curables, tandis que les atteintes portés à l'intégrité des éléments anatomiques par le contact des composés mercuriels solubles sont irrémédiables. »

« Un composé mercuriel sera d'autant plus avantageux dans le traitement de la syphilis qu'il réalisera mieux cette liberté du mercure réduit et avec le moins possible d'offense pour les éléments anatomiques avec lesquels il sera mis en contact. »

De ce qui précède nous pouvons conclure que si nous devons surtout tenir compte de la teneur du sel en mercure, nous ne devons pas négliger les éléments secondaires qui entrent dans la composition du sel (radical cyanogène, acide). Ceux-ci sont susceptibles d'entrer en ligne pour la production des accidents d'intoxication qui nous occupent, soit par leur toxicité propre, soit en retardant d'une façon ou d'une autre ou en activant la

quantité de mercure ou plutôt de chlorure mercurique formé, lequel selon Pouchet serait le principal agent toxique.

Il sera nécessaire en outre de tenir compte pour fixer la dose de sel soluble ou insoluble à injecter, de la capacité éliminatrice des différents organes.

Chez les cachectiques, les vieillards trop affaiblis, les tuberculeux, les albuminuriques, les hépatiques, chez les individus qui ont un système nerveux débile, il faudra employer les sels solubles, qui laissent le médecin toujours maître de la situation, et commencer la cure à des doses inférieures aux doses normales.

En dehors de ces cas, et en ayant soin de tenir compte du poids, les sels solubles seront employés aux doses normales (1 à 2 centigrammes de benzoate par exemple). Lorsqu'il faudra frapper un grand coup (syphilis médullaire ou cérébrale) on devra progressivement et rapidement élever les doses jusqu'à la limite de tolérance se traduisant pour Leredde par de la fièvre, des troubles intestinaux, de l'amaigrissement.

L'emploi des sels insolubles ne repose par sur des données scientifiques encore bien établies. Cependant l'étude des altérations du sang, au cours du traitement, l'exploration minutieuse des émonctoires avant de l'entreprendre, tout ce que nous savons sur la manière dont est absorbé et éliminé l'huile grise et surtout enfin les importantes statistiques portant sur des milliers de cas sans accidents, de Barthelemy, Le Pileur, Levy-Bing et de bien d'autres, nous autorisent dès aujourd'hui, à conseiller ce traitement aux doses normales toujours proportionnées au poids.

A un homme de 65 kilogr., poids moyen, on donnera en moyenne une quantité d'huile grise correspondant à 7 centigrammes de mercure, à une femme ou à un homme de poids inférieur, pas plus de 6 centigrammes.

Quant au calomel la dose de 0 gr. 05 de ce sel correspondant à 0, 042 45. de mercure métallique sera la dose habituelle.

Avec ce sel il nous faut être plus prudent; une fois injecté, l'absorption en masse dès les deux ou trois premiers jours

semble courante. D'autre part son action irritante, la grande quantité de son excipient expose quelquefois à des rétentions dans les nodules inflammatoires, et à l'utilisation ultérieure et inopinée du sel retenu.

A moins de cas très graves et spéciaux, nous emploierons à sa place plus volontiers l'huile grise ou les sels solubles, car n'oublions pas que des accidents mortels ont pu être observés après des injections de 10 centigrammes de calomel (cas de Krause), tandis qu'avec les sels solubles Robin, Lemoine, Leredde ont pu employer progressivement des doses journalières de 0 gr. 03 à 0 gr. 08 de benzoate correspondant à 0, 035 de mercure métallique sans avoir d'accidents. Cependant ces doses ne seront employées que dans les cas d'extrême urgence, car bien souvent leur administration sera suivie de troubles graves, fièvre élevée, précédée souvent par une diarrhée intense, dysentérique, parfois.

Nous avons ainsi établi que la dose du sel injecté avait une grande importance au point de vue des accidents toxiques ultérieurs. Les accidents prennent-ils un caractère différent avec la variété du sel employé. Si on admet l'opinion de Pouchet pour lequel les accidents toxiques sont surtout dus au chlorure mercurique, on pourra penser de prime abord que les différents sels sont susceptibles de produire les mêmes accidents, la diversité des états fébriles observés étant bien plutôt sous la dépendance du mode de réaction propre à chaque individu.

C'est ainsi que nous ne suivrons pas M. Emery dans la distinction qu'il fait entre la fièvre consécutive à l'huile grise et la fièvre calomélique. L'examen des diverses observations que nous connaissons, ne nous révèle pas de différences assez sensibles. Les symptômes sont les mêmes. En effet, la fièvre calomélique n'est pas plus tardive que la fièvre de l'huile grise. Dans notre observation, la température atteint son maximum le lendemain et le surlendemain de l'injection. La fièvre calomélique n'est pas non plus toujours liée à l'élément douleur, car dans l'observation de Portalier celle-ci n'existe pas.

Les autres symptômes, douleur thoracique, dyspnée se retrouvent et avec le calomel et avec l'huile grise. Bref nous trouvons la distinction qu'on veut faire un peu subtile.

De toute cette étude pathogénique qui a porté non seulement sur la constatation des lésions des organes et du sang, mais aussi sur le mécanisme de l'absorption et de l'élimination des composés mercuriels, sur leur état physique et chimique et sur leurs doses, nous pouvons conclure que probablement les états fébriles observés, sont dus à l'action directe du mercure ou plutôt du chlorure mercurique sur les éléments anatomiques et en particulier peut être sur les centres thermogènes.

La fièvre est tout simplement un des modes de réaction de l'organisme. Si sa nature intime nous échappe, nous pouvons cependant dire, qu'elle est commandée dans son apparition par l'état antérieur des organes et des émonctoires, par le poids, l'âge, le sexe, le tempérament (nervosisme, neuro-arthritisme, acné séborrhéique, Émery), de l'individu et aussi par les doses des différents sels mercuriels, par leur répétition et la durée de leur administration, par la rapidité de leur absorption, par la pureté de leur préparation.

De là certaines règles et précautions que nous ne devons pas négliger dans la technique des injections mercurielles et que nous résumerons ainsi :

*Liquide à injecter :*

- 1° Devra avoir une constitution chimique bien définie ;
- 2° Être d'une conservation facile ;
- 3° Être soluble dans l'eau et si l'on fait choix de composés insolubles être facilement attaqué par les liquides de l'organisme pour donner des produits de décomposition solubles dans ces liquides ;
- 4° Ne pas donner de précipité avec les substances contenues dans les liquides de l'organisme ;
- 5° Être peu toxique ;
- 6° Ne pas être douloureux ;

7° Ne provoquer ni abcès, ni indurations.

Il sera bon de porter le liquide à une température moyenne, les températures extrêmes modifient la densité de l'huile grise et par suite la quantité injectée.

Quant à la formule employée, on recherchera la meilleure et la plus éprouvée.

On sera sûr de la contenance en sel, de la pureté, de la stérilité, de la parfaite homogénéité du composé employé.

Pour l'huile grise la formule de Vigier à 40 0/0 et de Laffay à 40 0/0 sont les plus usitées.

Pour le calomel la formule de Jullien avec ou sans addition de cocaïne ou de gaïacol sera la meilleure.

*Lieux des injections :*

1° Elles seront sous-cutanées. L'absorption est peut-être trop rapide ;

2° Intra-veineuses. Absorption presque instantanée, accidents immédiats possibles, mais élimination rapide ;

3° Sous-conjonctivales, employées pour des cas spéciaux en ophthalmologie ;

4° Intra-rachidiennes, seraient efficaces dans les affections médullaires et cérébrales, devront toujours être faites prudemment et aseptiquement pour éviter les accidents possibles ultérieurs ;

5° Intra-trachéales, nécessitent un outillage spécial ;

6° Intra-musculaires. Ce sont les injections types, celles que nous emploierons le plus habituellement

*Points où doivent être faits l'injection.*

Ils sont nombreux, au point de vue des accidents d'intoxication générale et de la fièvre, ils n'ont que peu d'importance. On évitera la partie inférieure de la fesse, exposée aux pressions qui peuvent favoriser une absorption rapide et on ne fera pas l'injection trop haute chez la femme pour la même raison à cause de la pression du corset.

Chez les variqueux on évitera le voisinage des veines autant que possible sachant que les particules de mercure peuvent

pénétrer à travers les parois veineuses même sans effraction, soit directement, soit transportées par les leucocytes.

*Doses.*

Elles varieront avec le sel employé. Nous les avons données pour le calomel et l'huile grise. Pour les sels solubles, on se basera sur le but à atteindre et les symptômes de saturation indiquées. Pour être sûr de la dose injectée, il sera nécessaire d'avoir une instrumentation parfaite.

On renfermera l'huile grise dans les flacons de Lafay présentés à la société de thérapeutique le 8 avril 1902. Ils assurent l'asepsie et facilitent au plus haut point la réémulsion du mercure (huile grise) ou des sels insolubles (calomel, salicylate).

On n'emploiera pas d'auto-injecteurs à ampoule mal calibrés, mais une seringue spéciale graduée en centigrammes de mercure et non en gouttes d'huile grise.

La seringue de Barthelemy, nouveau modèle, tout en verre, est la meilleure. Si on emploie la seringue de Pravaz ou mieux de Lûer de 1 centigramme, on prendra garde pour placer son curseur aux erreurs possibles.

On n'oubliera pas que 1 centimètre cube d'huile grise pèse 1 gr. 25 et contient 0 gr. 50 de mercure.

Si on a une seringue graduée en vingt divisions.

Chaque division égale 25 milligrammes de mercure.

Si on a une seringue graduée en dix divisions.

Chaque division égale 5 centigrammes.

Il est inutile, sous prétexte de faciliter la technique d'employer des huiles grises plus faibles, car leurs inconvénients ne compensent pas leurs avantages.

Enfin, avant de commencer une cure, on aura soin d'examiner complètement le malade, de le peser, de faire l'analyse de ses urines, pour dépister les contre-indications possibles. On fera toujours l'injection profondément dans le muscle en état de relâchement complet, et toujours en deux temps pour éviter autant que possible la pénétration dans une veine.

Car elle sera suivie, sinon toujours d'embolie, mais tout au moins d'une diffusion rapide.

Si l'on observe les précautions que nous venons d'indiquer, on sera à peu près sûr d'éviter les accidents d'intoxication générale qui se traduisent assez souvent par les états fébriles décrits au cours de ce travail.

C'est ainsi que débarrassée de jour en jour davantage des méfaits dont on s'était plu à l'accabler dans les premiers moments de son apparition, la méthode des injections mercurielles deviendra la méthode de choix dans le traitement de la syphilis.

## CHAPITRE IV

### Conclusions générales.

1° Les injections de sels mercuriels solubles quand on les emploie à des doses exagérées et les injections de sels mercuriels insolubles même employés aux doses normales, sont susceptibles de provoquer à leur suite des accidents fébriles de gravité variable ;

2° Ces accidents sont relativement peu fréquents, surtout dans leur forme grave. Ils sont passés longtemps inaperçus. Un nombre très restreint d'auteurs les ont signalés. Ils n'ont été décrits qu'au cours de ces deux dernières années ;

3° Leur description clinique peut se résumer en trois types principaux :

a) *État fébrile léger, depuis le simple malaise jusqu'à l'accès de fièvre typique (fébricule calomélique de Fournier. Forme subaiguë d'Emery).*

b) *État fébrile avec symptômes intestinaux (type d'embarras gastrique de Fournier).*

c) *État fébrile avec symptômes nerveux de gravité variable, (type grippal d'Emery, type embolique).*

4° Au sujet de la nature de ces accidents, nous en sommes réduits à des hypothèses. Il est probable qu'ils sont de nature toxique.

La fièvre est un indice de la saturation mercurielle ; elle est

fonction de la dose toxique mise en présence des éléments anatomiques en un temps donné, et aussi, de l'idiosyncrasie propre de chaque individu;

5° Dans tous les cas, malgré les apparences les plus alarmantes, le pronostic de ces états fébriles est toujours bénin. Certaines précautions, certains perfectionnements de technique sont susceptibles encore de diminuer leur fréquence ; ils ne doivent donc pas constituer un obstacle à la vulgarisation de la méthode des injections mercurielles, méthode efficace, commode et de plus en plus exempte de dangers entre des mains expérimentées et prudentes.

*Vu le Doyen,*

H. DEBOVE.

*Le Président de la thèse,*

ERN. GAUCHER.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,*

L. LIARD.

## BIBLIOGRAPHIE

ANNALES DE DERMATOLOGIE DE SYPHILIGRAPHIE de 1888 à 1903.

ARNAULT, *Traitement de la syphilis par les injections de succinimide mercurique*. Th. de Paris, 92.

BALZER et KLUMPKE, (*Revue de médecine*, avril 1888). *Élimination du mercure par les urines après le traitement mercuriel*.

BARREYRE, *Accidents consécutifs aux injections mercurielles* (Th. de Paris, 1897).

BERDAL, *Traité de la syphilis*.

BESNIER, *Bulletins et mémoires de la société de médecine des Hôpitaux*, 1887.

BOUZITAT, *Injections intra-veineuses de sels mercuriels dans la syphilis* (Th. Paris, 1902).

*Bulletins et mémoires de la société de thérapeutique*, 1902.

CONGRÈS DE LEIPZIG, 1891.

CONTE, *Action du mercure sur les globules sanguins* (Th. de Bordeaux, 1890).

DANIEL, *Accidents consécutifs aux injections mercurielles*. Paris, 90.

EUDLITZ, *Contribution à l'étude du traitement hypodermique de la syphilis par les sels mercuriels en général*. Th. de Paris, 93.

EMERY, *Traitement de la syphilis*, 1901.

FOURNIER, *Traitement de la syphilis*.

GAGNIÈRE, *Nouvelle contribution au traitement de la syphilis par l'huile grise*. Paris, 98.

GLAGOLEFF, *Un cas d'intoxication aiguë par l'injection sous-cutanée de salicylate de mercure*. *Journal de médecine militaire russe*, mai 1894.

HALLOPEAU, *Action physiolog. et therap. du mercure*. Th. d'agrégation, Paris, 78.

LETOUX, *Lésions de l'intoxication mercurielle* (Paris 93).

LEREDDE, *Semaine médicale*, 1902. *Bulletin de la société de thérapeutique*, 1902. *Revue pratique des maladies cutanées et syphilitiques*, 1902-1903.

LEVY-BING, *Les inject. mercurielles intra-musculaires dans la syphilis*. Th. Paris, 1903.

MAHOUDEAU, *Contribution à l'étude du traitement de la syphilis*. Th. de Paris, 1903.

MAURIAC, *Traitement de la syphilis*.

ORO, *Un caso di dermatite mercuriale maligna ad esito letale. Nevrite periferica* (*Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle* 1896). *Annales de dermat. et syph.* 97.

PETERSEN, *Congrès de Leipzig*, 1891.

POUCHET, *Société de thérapeutique*, 1902.

PORTALIER, *Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par les injections de calomel* (*Ann. de dermat. et de syphil.*, 1896).

SIBILAT, *Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par la méthode de Scarenzio* (Th. de Paris, 88).

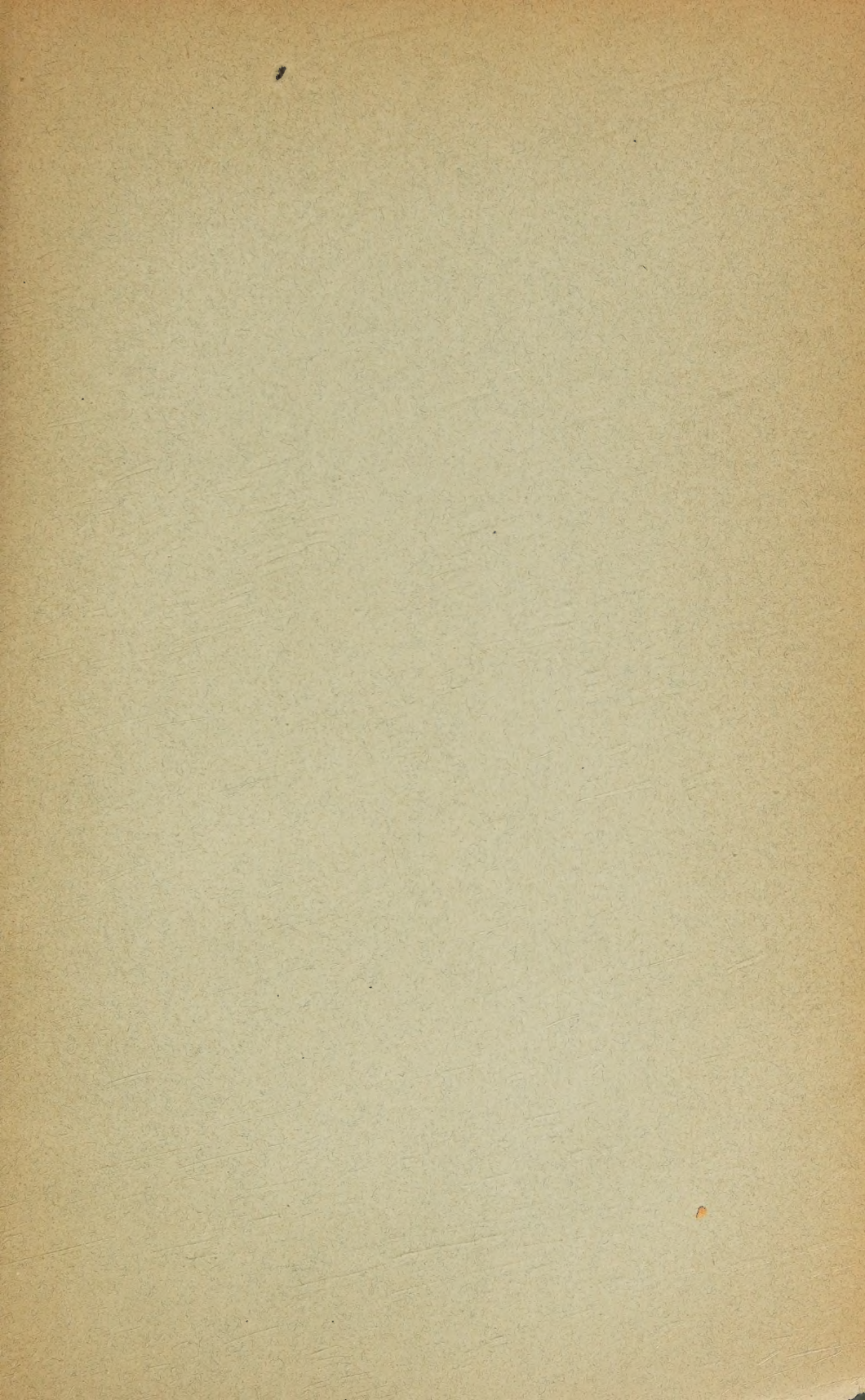
SPRECHER et ALLGEYER, *Injections intra-veineuses de sublimé* (*Ann. de dermat. et syph.*, 1896).

TOMMASOLI, *(Traitement intense et précoce de la syphilis par les injections intra-veineuses de sublimé. Ann. d' dermat. et de syphil.*, 1902.)

VIBERT, *Toxicologie*.







---

CHATEAURoux

Typographie et Stéréotypie A. MELLOTTÉE

---